



妊婦における医療用医薬品およびサプリメントの使用に関する薬剤疫学的評価

著者	石川 智史
号	54
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	薬博第73号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00125854

妊婦における医療用医薬品およびサプリメントの使用に関する薬剤疫学的評価

生命薬科学専攻 病態分子薬学分野 石川 智史

少子高齢化の進行や出産年齢の上昇に伴い、併存する慢性疾患および異常妊娠合併症の治療のための医薬品や、先天異常を予防するためのサプリメント使用の重要性が増している一方で、日本における妊婦の医薬品・サプリメントの使用状況に関する大規模データに基づくエビデンスは皆無である。本研究の目的は、日本の大規模 administrative database を用いて、妊婦における降圧薬・抗てんかん薬の処方状況を評価すること、およびエコチル調査のデータを用いた横断研究により、妊娠前からの葉酸サプリメント摂取の割合および関連因子を評価することである。

初めに、2014～2015 年の東北大学病院産科病棟入院患者の administrative data を用いて、妊娠開始日・出産日を推定するアルゴリズムを構築した。ある来院時に報告された傷病の病名開始日およびその傷病名に含まれる妊娠週数から妊娠開始日が推定可能であった 1,704 名中 1,582 名 (92.8%) において、推定した妊娠開始日が gold standard の妊娠開始日の±7 日以内に含まれた。また、出産に関連するデータ（傷病、手術、内科的処置、処方薬）から出産日が推定可能であった 1,654 名中 1,594 名 (96.4%) において、推定した出産日が gold standard の出産日の±7 日以内に含まれた。続いて、このアルゴリズムを大規模 administrative database に適用し、妊娠中およびその前後の降圧薬・抗てんかん薬の処方状況を評価した。妊娠開始日・出産日が推定可能な 41,693 名中 1,144 名 (2.74%) において、妊娠中に降圧薬の処方が認められた。最も多く処方が認められた経口の薬剤クラスはジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬であり、続いて中枢性交感神経抑制薬、血管拡張薬、ループ利尿薬の順であった。また、レニン-アンジオテンシン系作用薬の処方が 21 名 (0.05%) に認められた。最も多く処方が認められた注射の降圧薬はニカルジピンであり、続いてフロセミド、ヒドララジン、ニトログリセリンの順であった。

妊娠中の降圧薬処方（10 例以上に処方された薬剤）

	妊娠中		初期		中期	後期 [†]
	n	(%)	n	(%)	n (%)	n (%)
いずれかの降圧薬	1,144	(2.74)	95	(0.23)	146 (0.35)	1,055 (2.54)
降圧薬（経口）	715	(1.71)	94	(0.23)	118 (0.28)	652 (1.57)
DHP 系 Ca 拮抗薬	314	(0.75)	26	(0.06)	28 (0.07)	282 (0.68)

ニフェジピン	279 (0.67)	9 (0.02)	24 (0.06)	260 (0.63)
アムロジピン	34 (0.08)	18 (0.04)	4 (0.01)	17 (0.04)
中枢性交感神経抑制薬	277 (0.66)	40 (0.10)	64 (0.15)	255 (0.61)
メチルドパ	274 (0.66)	40 (0.10)	63 (0.15)	252 (0.61)
血管拡張薬（ヒドララジン）	151 (0.36)	15 (0.04)	30 (0.07)	139 (0.33)
ループ利尿薬（フロセミド）	80 (0.19)	7 (0.02)	10 (0.02)	68 (0.16)
β遮断薬	28 (0.07)	13 (0.03)	14 (0.03)	16 (0.04)
アテノロール	11 (0.03)	4 (0.01)	7 (0.02)	9 (0.02)
αβ遮断薬	24 (0.06)	3 (0.01)	5 (0.01)	20 (0.05)
ラベタロール	21 (0.05)	2 (0.00)	5 (0.01)	18 (0.04)
ARB	19 (0.05)	16 (0.04)	1 (0.00)	5 (0.01)
降圧薬（注射）	605 (1.45)	3 (0.01)	44 (0.11)	559 (1.34)
DHP系Ca拮抗薬（ニカルジピン）	260 (0.62)	2 (0.00)	13 (0.03)	246 (0.59)
ループ利尿薬（フロセミド）	201 (0.48)	1 (0.00)	12 (0.03)	188 (0.45)
血管拡張薬（ヒドララジン）	85 (0.20)		2 (0.00)	83 (0.20)
有機硝酸塩（ニトログリセリン）	81 (0.19)		20 (0.05)	61 (0.15)

†後期（妊娠28週以降）に到達した女性（n=41,571）を分母とした。

略語：ARB＝アンジオテンシン受容体拮抗薬，Ca＝カルシウム，DHP＝ジヒドロピリジン

同様に、妊娠前180日～出産後180日の期間、同一の健康保険組合に在籍していた母親33,941名中225名（10,000名あたり66名）に抗てんかん薬の処方が認められた。最も多く処方が認められた抗てんかん薬はバルプロ酸（10,000名あたり29名）であった。抗てんかん薬の処方割合は妊娠初期および中期に減少し、後期から増加した。

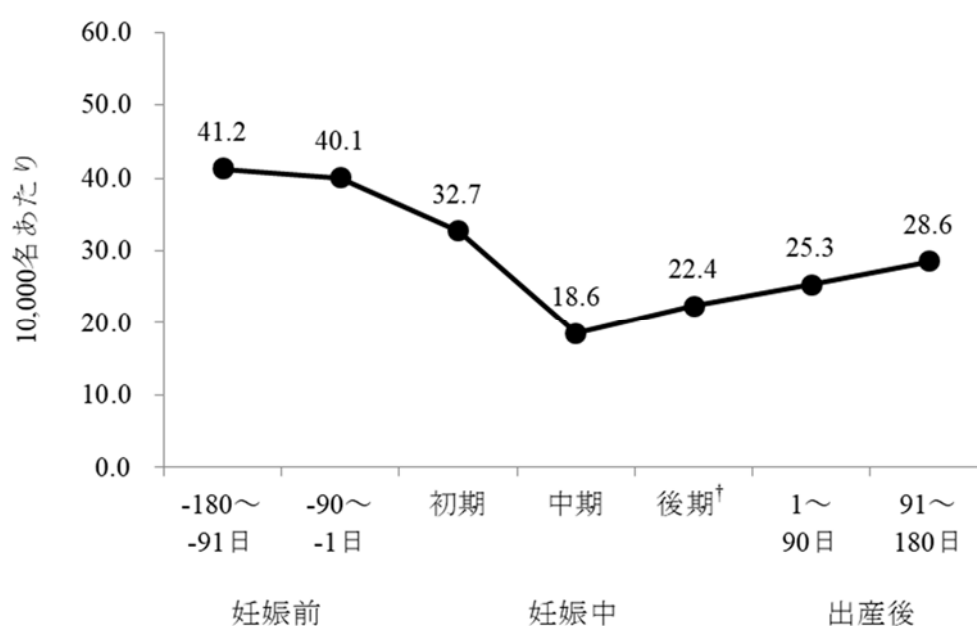
妊娠前180日～出産後180日の期間の抗てんかん薬処方（5例以上に処方された薬剤）

投与経路／一般名	全期間†		妊娠前180日		妊娠中		出産後180日	
	n	(Per 10,000)	n	(Per 10,000)	n	(Per 10,000)	n	(Per 10,000)
Total	225	(66)	164	(48)	135	(40)	110	(32)
経口								
バルプロ酸	98	(29)	75	(22)	52	(15)	44	(13)
クロナゼパム	64	(19)	43	(13)	32	(9)	26	(8)
ラモトリギン	33	(10)	26	(8)	23	(7)	16	(5)
カルバマゼピン	26	(8)	21	(6)	16	(5)	14	(4)
フェノバルビタール	18	(5)	14	(4)	14	(4)	16	(5)

レベチラセタム	13	(4)	9	(3)	11	(3)	10	(3)
トピラマート	6	(2)	5	(1)	4	(1)	2	(1)
アセタゾラミド	5	(1)	3	(1)	1	(0)	1	(0)
注射								
フェノバルビタール	9	(3)	2	(1)	6	(2)	1	(0)

†全期間 = 妊娠前 180 日～出産後 180 日の期間

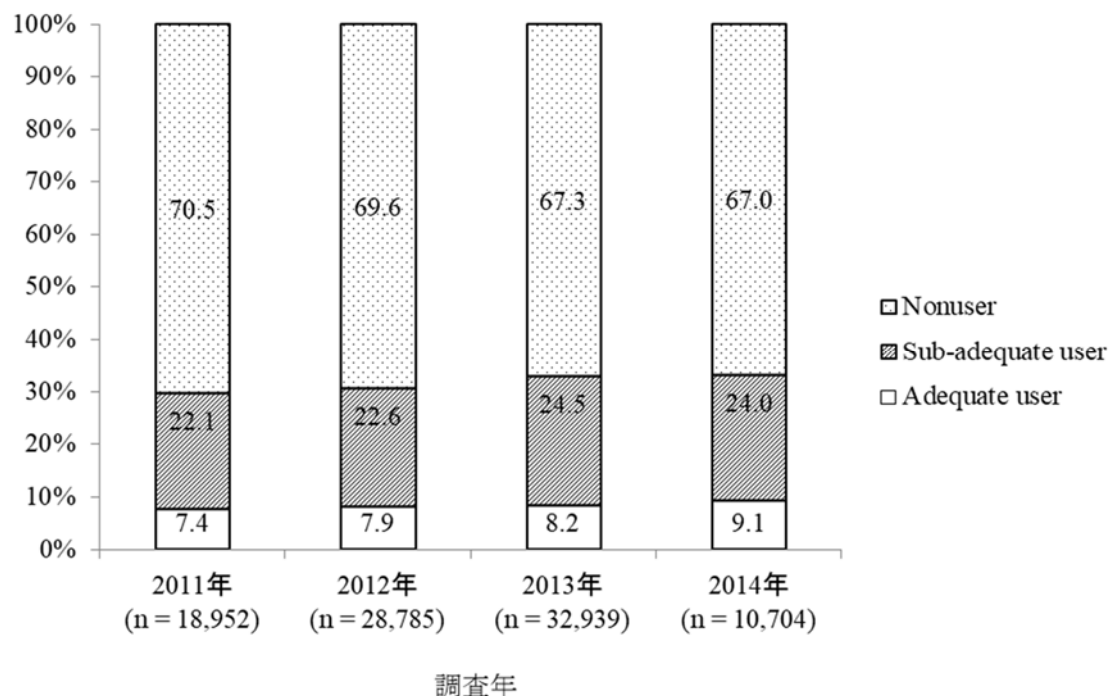
妊娠前 180 日～出産後 180 日の期間の抗てんかん薬処方割合の推移



†後期（妊娠 28 週以降）に到達した 33,836 名の処方割合

妊娠前からの葉酸サプリメント摂取に関しては、エコチル調査のベースラインのデータを用いた横断研究により評価した。エコチル調査に参加した 91,538 名の妊婦を対象とし、妊娠前からの葉酸サプリメント摂取の割合および関連因子を評価した。その結果、本研究における妊娠前からの葉酸摂取割合は、全体で 8.0%と非常に低かった。様々な社会人口学的因子、生活習慣、産科的既往および薬剤使用歴が葉酸摂取の独立した関連因子であった。

妊娠前からの葉酸摂取割合の年次推移



Adequate user = 妊娠判明前に葉酸サプリメントの摂取を開始した妊婦, sub-adequate user = 妊娠判明以降に葉酸サプリメントの摂取を開始した妊婦, nonuser = 葉酸サプリメントを摂取しなかった妊婦

本研究では、日本の大規模データを用いて医薬品・サプリメントの使用状況を評価した。東北大学病院の **administrative data** を用いて構築した妊娠開始日・出産日を推定するアルゴリズムを大規模 **administrative database** に適用し、降圧薬・抗てんかん薬の処方状況を評価した結果、様々な降圧薬・抗てんかん薬が妊婦に処方されている実態が明らかになった。また、エコチル調査のデータを用いた横断研究の結果、日本における妊娠前からの葉酸摂取割合は非常に低く、様々な因子が葉酸摂取の独立した関連因子であった。医薬品に関する本研究結果の医療関係者への情報提供を通じて、妊婦における医薬品の適正使用を推進すると共に、特に葉酸未摂取の関連因子を有する女性に着目し、妊娠前からの葉酸サプリメント摂取に関する認識を改善するための対策が必要である。加えて、妊婦における医薬品・サプリメント使用の重要性が増している現状において、同様の薬剤疫学的方法論により様々な医薬品・サプリメントの使用状況が評価可能である。

論文審査結果の要旨

論文提出者： 石川 智史

論文審査委員（主査）： 佐藤 博

論文題目： 妊婦における医療用医薬品およびサプリメントの使用に関する
薬剤疫学的評価

妊娠中の薬物療法においては、母体への影響とともに胎児への影響にも十分注意する必要がある。一方、疾患を抱えた妊婦が妊娠を契機に医薬品の服用を中止することは、母体の健康状態の悪化を招くことにより、結果的に胎児にも影響することもあることから、学会等のガイドラインや文献情報をもとに、症状とのリスク・ベネフィットバランスから医療者が慎重に判断しつつ治療が継続されている。しかしながら、医薬品開発段階では、妊婦を被験者とした試験を組むことは困難であり、上市された多くの医薬品において、妊婦における安全性情報が不足している。こうした背景から、少子高齢化した我が国では出産年齢が年々上昇していることも相まって、妊婦における医薬品使用状況を把握することはきわめて重要であり、本研究では薬剤疫学的アプローチによってその解決を試みた。

こうした研究目的では、医療機関の診療情報を用いたカルテ調査によって精密なデータを取得できるが、データ量が少ないうえ、医療機能の異なる限られた医療機関の情報が、必ずしも我が国の実態を表すとは言えない。一方、利用可能な大規模 **administrative database** にレセプトデータがあるが、データの性質上、妊娠あるいは出産日を特定できない。そこで、まず東北大学病院に入院した妊婦のレセプト情報を用いて、妊娠開始日と出産日を推定するアルゴリズムを構築した。次いで、このアルゴリズムを大規模 **administrative database** に適用し、妊娠中およびその前後の降圧薬並びに抗てんかん薬の処方状況を調査した。その結果、調査対象とした妊婦の 2.74% に対して妊娠中に降圧薬が処方され、経口剤においてはジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬、中枢性交感神経抑制薬、血管拡張薬、ループ利尿薬の順に処方数が多かった。また、妊婦の 0.66% に対して妊娠中に抗てんかん薬が処方され、妊娠初期及び中期に減少し、後期から処方割合が増加する傾向が見られた。

また、神経管閉鎖障害予防を目的に、妊娠可能な年齢の女性の葉酸摂取が推奨されているが、わが国では摂取率の高い欧州各国に比べて障害児の出生率が高いうえに、摂取状況は明らかではない。そこで、環境省の大規模出生コホート研究であるエコチル調査のデータをもとに妊婦の葉酸サプリメントの使用状況を調査した。その結果、妊娠判明以前から適切に葉酸を摂取していた割合は 8.0% ときわめて低く、妊娠判明後に葉酸を摂取した割合も 23.4% であった。しかも、未摂取の関連因子の特定にも成功しており、対策立案に必要な情報も得られた。

以上のように、本研究は薬剤疫学的手法により、我が国の妊婦における降圧薬および抗てんかん薬の処方状況を初めて調査し、ガイドラインと整合しない処方も一部に認められることを明らかにした。また、妊娠前からの葉酸摂取率が極めて低いことも明らかにし、今後、関連学会等を通じて適切に情報提供することが重要であることを明らかにした。

よって、本論文は博士（薬科学）の学位論文として合格と認める。